

CAPÍTULO 6

Inmunidad mediada por células

Magdalena Rambeaud y María Cecilia Venturini

Ya hemos mencionado en capítulos anteriores, que cuando un patógeno (virus, bacteria, parásito, hongo) ingresa al organismo, se ponen en marcha de forma inmediata mecanismos de la inmunidad innata que intentarán frenar esa infección, generalmente de forma muy eficiente. Sin embargo, si estos mecanismos no logran contener el proceso infeccioso, debe ponerse en marcha la respuesta inmune adaptativa. A diferencia de las células de la inmunidad innata, las células de la inmunidad adaptativa (tanto los linfocitos T como los linfocitos B), poseen receptores extremadamente diversos y de altísima especificidad. Cada linfocito T o B, expresa en su superficie múltiples copias de un mismo receptor (TCR y BCR, respectivamente), es decir, con similar especificidad, distinta de la del resto de los linfocitos. Debido a que existen muy pocos linfocitos específicos para cada epitopo, es necesario que, ante el ingreso de un antígeno determinado, ocurra la proliferación de la población de linfocitos específica para ese antígeno, proceso denominado expansión clonal (ver más adelante).

Encuentro de los linfocitos T con su epitopo específico

Al establecerse un foco infeccioso, junto con la puesta en marcha de los distintos mecanismos efectores de la inmunidad innata, las células dendríticas allí presentes toman contacto con los patógenos y sufren un proceso de *maduración* y migración hacia los órganos linfáticos secundarios. Durante este proceso de maduración, van procesando al antígeno endocitado, para luego presentarlo a los linfocitos T en dichos órganos. Es allí, en los órganos linfáticos secundarios, donde ocurre el contacto del antígeno (más específicamente, de los epitopos) con los linfocitos T para su activación y puesta en marcha de la respuesta inmune mediada por células.

Las células dendríticas cumplen un rol esencial en la puesta en marcha de la respuesta inmune adaptativa. Cuando se encuentran en los tejidos periféricos son denominadas *células dendríticas inmaduras*. Ellas contactan con el patógeno en los tejidos, donde presentan una alta capacidad endocítica, gran expresión de RRP's y alta capacidad de procesamiento de antígenos. Una vez que internalizan al patógeno y comienzan a procesarlo, migran hacia los órganos linfáticos secundarios. Durante este proceso de migración sufren una diferenciación a *células*

dendríticas maduras, las cuales presentan una alta capacidad de presentación de epitopos a través del CMH en su superficie, y, sobre todo, alta expresión de moléculas de co-estímulo, indispensables para la activación de los linfocitos T (Figura 5.4).

Ahora bien, la probabilidad de que un linfocito T específico para determinado epitopo, se encuentre con la célula dendrítica madura que lo esté expresando en cierto ganglio linfático regional, es extremadamente baja. Para maximizar esta probabilidad, ocurren dos procesos: por un lado, la recirculación constante de los linfocitos a través de la sangre, y su extravasación continua en distintos órganos linfáticos secundarios, a través de las *vénulas de endotelio alto*. Estas estructuras vasculares especializadas, le permitirán al linfocito T virgen ingresar al parénquima del órgano linfático secundario, ya que expresan en su endotelio moléculas de adhesión especiales (GlyCAM1, CD34), conocidas como *adresinas* vasculares (de la palabra en inglés “address”, direccionar) que permiten a los linfocitos T vírgenes adherirse y extravasarse en ese lugar. Por otro lado, una vez una vez ubicados en el parénquima del órgano, los linfocitos T estarán sensando continuamente la superficie de las células dendríticas maduras allí presentes, en busca de su epitopo específico. Este proceso se ve favorecido por moléculas de adhesión de la familia de las integrinas presentes en la superficie de los linfocitos T (LFA-1) y de las células dendríticas (ICAM 1 y 2), cuya interacción permite al linfocito T “enlentecer” su marcha sobre la superficie de la célula dendrítica y constatar, a través de su TCR, si dicha célula expresa su epitopo específico.

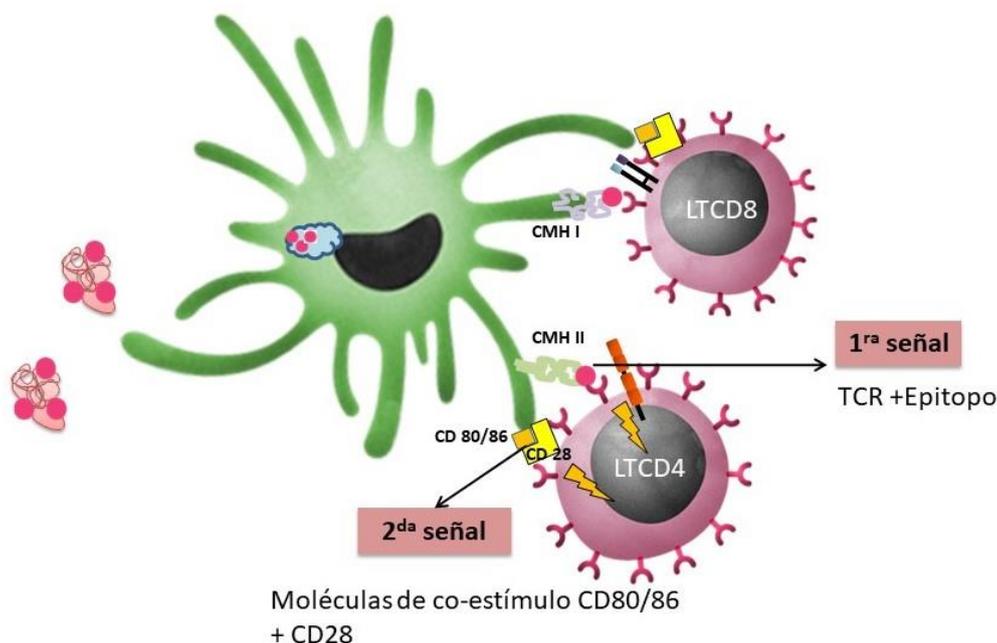
Activación de los linfocitos T vírgenes

Para ejercer su función, los linfocitos T vírgenes deben sufrir un proceso de activación, el cual es esencial para montar una respuesta inmune adaptativa completa. Ocurre en los órganos linfáticos secundarios, y tiene tres grandes consecuencias: 1- la *expansión clonal* del linfocito activado: si bien existen millones de linfocitos con diferente especificidad en su TCR, no existen muchos linfocitos específicos para cada epitopo, por lo cual ante el ingreso de un antígeno determinado, deben proliferar puntualmente los linfocitos específicos para ese antígeno; 2- la generación de *linfocitos T efectoras*, es decir, las células que van a cumplir la función específica; y 3- la generación de *linfocitos T de memoria*, una población celular que ante un posterior contacto con el antígeno estará lista para responder de forma más rápida y eficiente.

La activación de los linfocitos T vírgenes requiere de 2 señales (Figura 6.1). La primera señal está dada por el contacto del TCR con su epitopo específico presentado por el CMH en la célula dendrítica. La segunda señal ocurre por contacto entre las moléculas de co-estímulo CD80/86 presentes en la célula dendrítica con la molécula CD28 presente en el linfocito T. A partir de esta segunda señal, ocurre primeramente la expansión clonal del linfocito, y su posterior diferenciación a células efectoras y de memoria. Es importante destacar que la célula dendrítica madura, es la única célula presentadora de antígeno capaz de activar a los linfocitos T vírgenes gracias a su elevada expresión de moléculas de co-estímulo.

Figura 6.1

Señales necesarias para la activación de los linfocitos T vírgenes



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Para que la expansión clonal no ocurra de forma desmedida o exacerbada, existe un mecanismo de regulación negativa que involucra la expresión de una molécula en la superficie de los linfocitos T activados, denominada CTLA-4, que es expresada luego de 3 o 4 días desde la activación. Esta molécula interactúa con las moléculas de co-estimulo expresadas en la célula dendrítica y envía una poderosa señal inhibitoria al linfocito, frenando la expansión clonal. Tiene, además, mayor afinidad por CD80/86 que la molécula CD28, compitiendo con ésta, deteniendo así la proliferación.

Generación de linfocitos T efectores

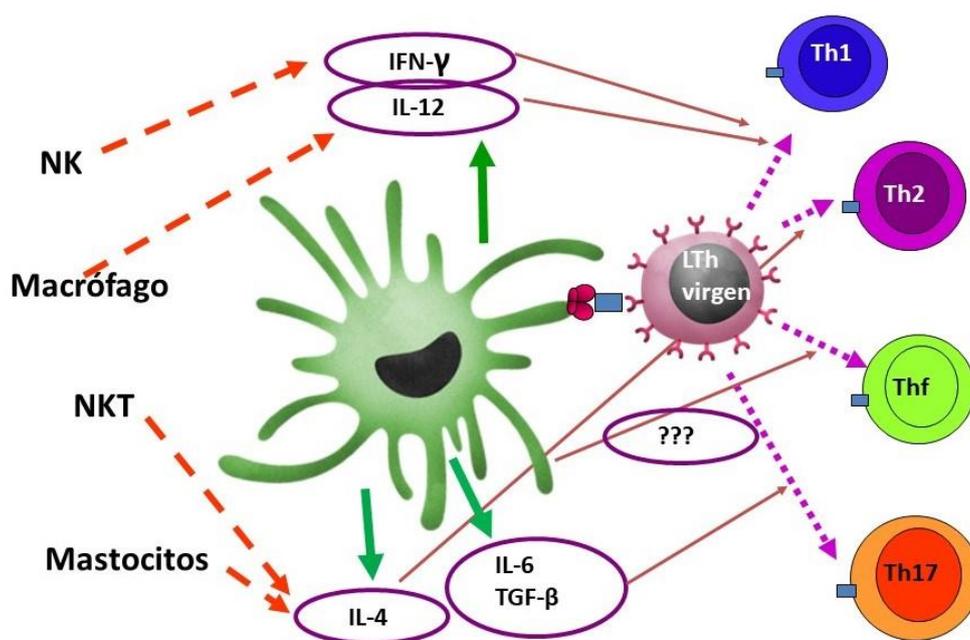
Linfocitos T CD4 o helper (LTh) efectores

Existen distintas subpoblaciones de LTh efectores: LTh1, LTh2, LT17, LTh foliculares (LThF), y LTh reguladores. Todos los LTh efectores cumplen su función mediante la producción de citocinas. La diferencia entre las distintas subpoblaciones es el patrón de citocinas, es decir, el grupo de citocinas que cada una produce, lo cual determina distintas funciones en la respuesta inmune.

La diferenciación hacia una u otra subpoblación luego de la activación del Linfocito Th virgen, dependerá principalmente de las citocinas producidas por la célula dendrítica que contacta con ese linfocito Th (y de otras células accesorias presentes en el foco infeccioso y en el órgano linfático secundario, como las células NK, NKT, macrófagos, mastocitos) Esto último, a su vez estará relacionado con el tipo de patógeno que esté causando la infección, mediante la activación de distintos RRP's según los PAMP's presentes en ese microorganismo (Figura 6.2). Así, en el caso de que la citocina secretada por la célula dendrítica sea la IL-12, se generarán LTh efectores con un perfil Th1; si predomina la producción de IL-4 se generará un perfil Th2, y si predomina la IL-6 se generará un perfil LTh17. Aún no se conoce claramente cuál es la citocina que induce la diferenciación a un perfil ThF; se cree que esta diferenciación está relacionada con la intensidad de la unión del TCR con el epítipo presentado por el CMH en la célula dendrítica, y luego en el momento de su acción efectora, cuando el LTh efector contacta con el linfocito B.

Figura 6.2

Generación de las distintas subpoblaciones de linfocitos T helper efectores



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

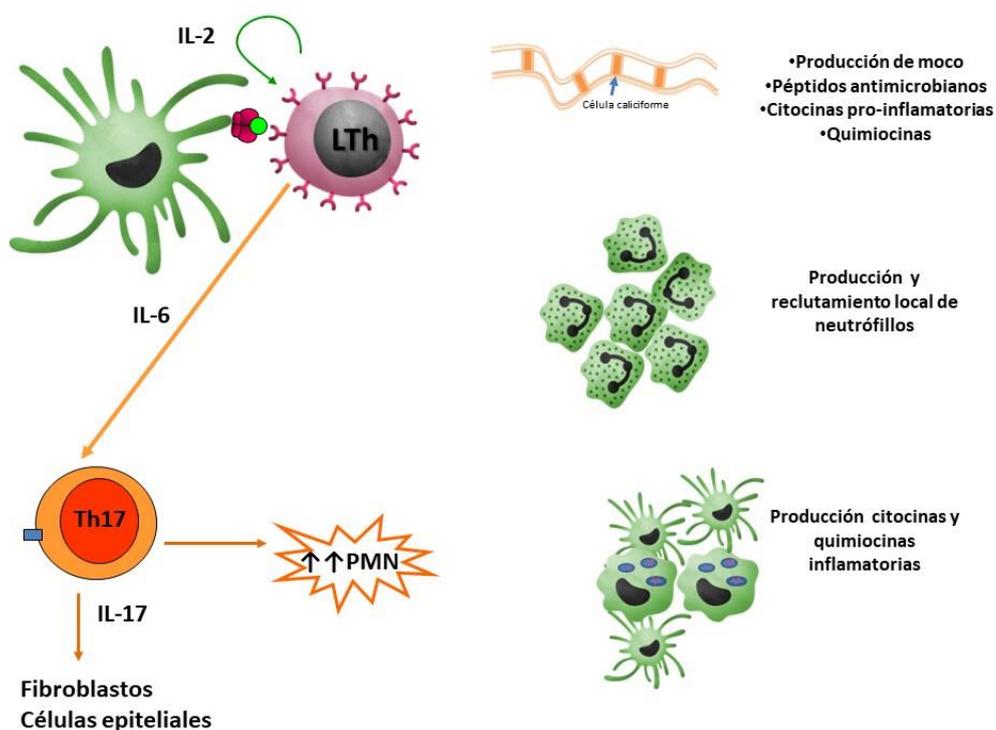
Linfocitos Th17

Bajo influencia de la IL-6, ocurre la diferenciación del LTh virgen a linfocitos Th17, los cuales salen del órgano linfático secundario para dirigirse al foco infeccioso. Al contactar con su epítipo específico presentado por células dendríticas y macrófagos allí presentes, producen distintas citocinas, principalmente IL-17, que actuará sobre los fibroblastos y células epiteliales, potenciando distintos mecanismos proinflamatorios (Figura 6.3). La IL-17 y otras citocinas producidas por los LTh17 estimulan la producción de mucus por las células caliciformes, la

generación de péptidos antimicrobianos, y la producción de citocinas proinflamatorias y de quimiocinas por las células epiteliales, los macrófagos y células dendríticas, que favorecerán la migración de fagocitos al foco infeccioso. También estimulan la producción y liberación de neutrófilos a desde la médula ósea y su reclutamiento a nivel local. Por lo tanto, la función principal de esta población de linfocitos es favorecer, sobre todo en los estadíos iniciales de la infección, distintos mecanismos de la respuesta inflamatoria.

Figura 6.3

Mecanismo de acción de los linfocitos Th17



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

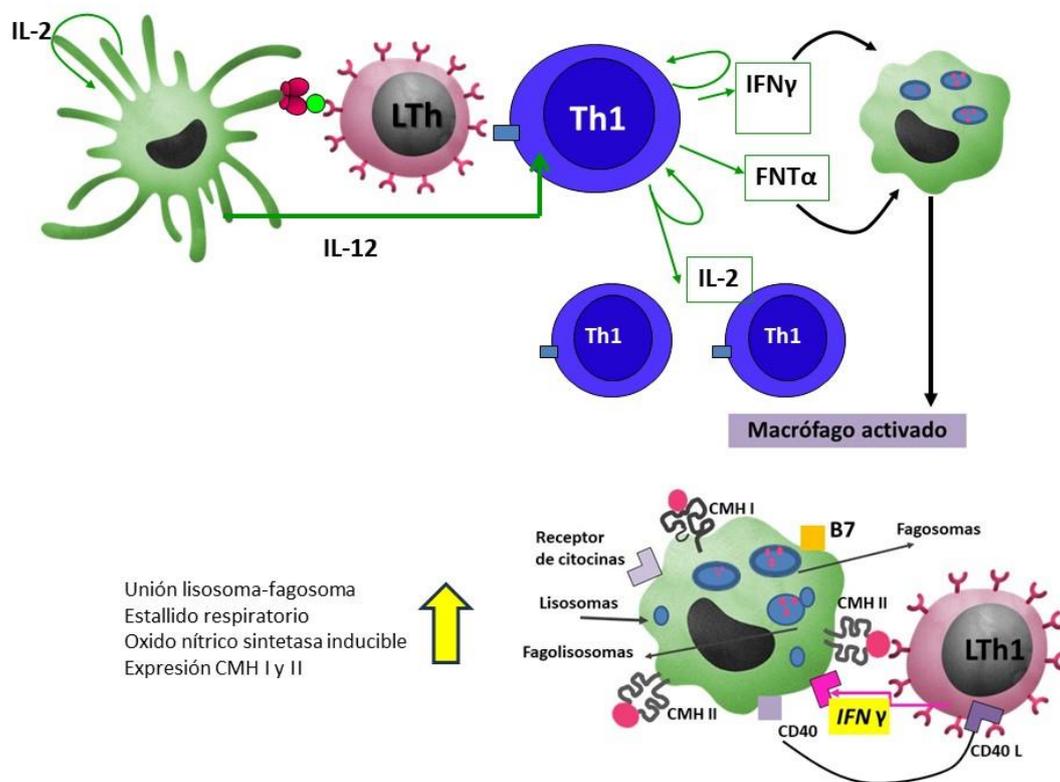
Linfocitos Th1

Si el LTh activado se diferencia a un perfil Th1, principalmente bajo la influencia de la IL-12 generada por las células dendríticas que causaron su activación, producirá fundamentalmente IL-2, FNT- α e interferón γ , siendo esta última, la citocina emblemática de este perfil linfocitario. Dentro de sus numerosas funciones, se destaca particularmente la capacidad de *activación del macrófago*, la cual es necesaria para la eliminación de ciertos patógenos de vida endocelular, y más especialmente, de vida intravacuolar, como por ejemplo *Brucella abortus*, *Mycobacterium bovis*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Leishmania* spp., entre otros. Por lo tanto, los LTh1 efectores, llegan al foco infeccioso y contactan nuevamente con su epitopo específico

presente en los macrófagos infectados, liberando las citocinas mencionadas anteriormente. El macrófago activado por estas citocinas, sobre todo el interferón γ , sufre una potenciación de distintos mecanismos microbicidas: incrementa su capacidad de unión de lisosomas con el fagosoma, aumenta notablemente el estallido respiratorio, la generación de radicales libres y de metabolitos derivados del nitrógeno, mediante la activación del óxido nítrico sintetasa inducible. Los macrófagos activados también expresan gran cantidad de moléculas del CMH I y II, lo cual favorece la continua interacción con los linfocitos Tefectores (Figura 6.4).

Figura 6.4

Mecanismo de acción de los linfocitos Th1



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

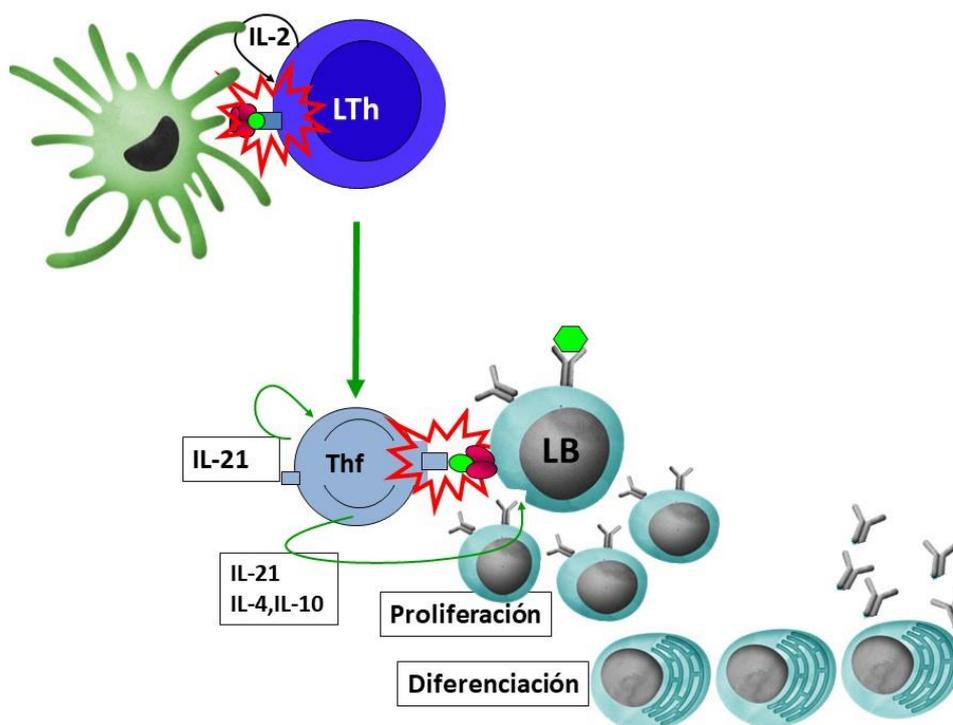
Linfocitos Th foliculares

El LTh activado puede diferenciarse también a un perfil Th folicular (ThF). No se conoce exactamente el estímulo responsable de la diferenciación a este perfil; se cree que está relacionado con la intensidad de la unión del TCR con el epítopo presentado por el CMH en el momento de la activación por parte de la célula dendrítica, y también, cuando el mismo epítopo es presentado por el linfocito B. Los linfocitos ThF efectoras, son los responsables de generar el fenómeno conocido como *colaboración T-B*, esencial para el desarrollo de la respuesta inmune

mediada por anticuerpos. Para que ocurra este fenómeno, el linfocito B contacta con su antígeno específico a través de su BCR, lo internaliza y lo procesa por vía exógena, para luego presentar al epitopo a través del CMH II. Entonces, el LThF reconoce a través de su TCR al epitopo, produciendo las citocinas que favorecen la proliferación y diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos para ese antígeno (Figura 6.5).

Figura 6.5

Mecanismo de acción de los linfocitos Th foliculares



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Linfocitos Th2

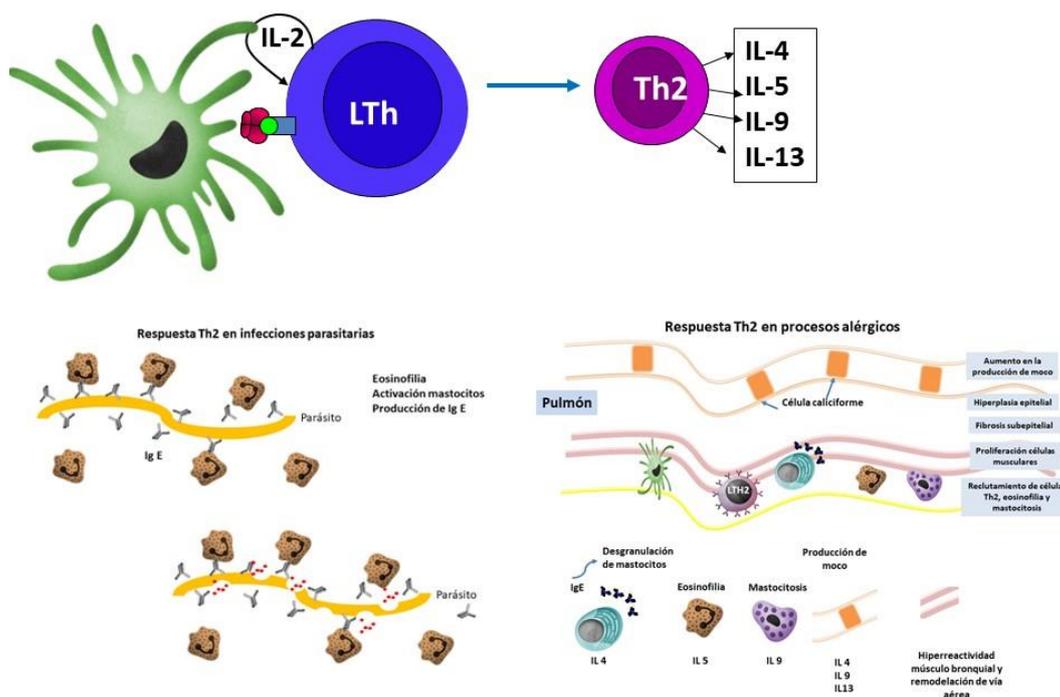
La presencia de IL-4 favorece la diferenciación de los LTh a un perfil Th2, productores de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que cumplen un importante rol en las infecciones por parásitos helmintos y en procesos alérgicos (Figura 6.6).

Los LTh2 favorecen la producción de eosinófilos desde la médula ósea, su posterior activación, y también estimulan en los linfocitos B activados, un cambio de isotipo a inmunoglobulina de isotipo E. En las infecciones parasitarias, la inmunoglobulina E se une a la superficie de los parásitos, y luego los eosinófilos contactan con ella a través de receptores Fcε presentes en su membrana, lo cual desencadena la liberación de sus gránulos que contienen enzimas y radicales libres, sobre el parásito. Los LTh2 tienen particular relevancia en los procesos alérgicos (ver capítulo 9), ya que las citocinas producidas por ellos estimulan la producción de inmunoglobulina E y la consecuente activación y degranulación de los mastocitos,

y otros mecanismos como la activación de eosinófilos, producción de mucus por las células caliciformes y contracción del músculo liso de vías respiratorias y digestiva.

Figura 6.6

Mecanismo de acción de los linfocitos Th2



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Generación de linfocitos T CD8 o citotóxicos (LTc) efectores

Las señales necesarias para la activación de los LTc son las mismas que para la activación de los LTh; pero en el caso de los LTc, la segunda señal, dada por las moléculas de co-estímulo, debe ser de mayor magnitud. Al igual que en el caso de los LTh, luego de su activación, ocurre la expansión clonal y la diferenciación a LTc efectores y de memoria. Los LTc efectores, salen del órgano linfático secundario y se dirigen a los tejidos infectados para cumplir su función, mediante un mecanismo *secretor* (producción de citocinas, especialmente interferón γ), y un mecanismo *citotóxico* (generando la muerte por apoptosis de la célula infectada). Para ello, el LTc deberá reconocer a la célula infectada contactando nuevamente con su epítipo específico presentado por el CMH I, en la superficie celular.

El mecanismo citotóxico utilizado por los LTc es similar al empleado por las células NK (ver capítulo 3). Luego del contacto entre el TCR y el epítipo, se liberan gránulos presentes en el LTc

efector, que contienen en su interior granzimas y perforinas, las cuales, unidas a una proteína transportadora denominada serglycina, penetran en la célula blanco. Una vez allí, las perforinas desestabilizan la membrana de la vacuola, permitiendo la salida de las granzimas al citoplasma, que activan el sistema de caspasas, las cuales a su vez activan una DNAsa que fragmentará el ADN y resultará en la muerte por apoptosis. También los LTc pueden generar la muerte por apoptosis mediante el sistema Fas- FasL. Una vez que el LTc descargó el contenido de sus gránulos en una célula blanco, se separa de ésta y puede volver a reconocer y matar otras células infectadas. Por lo tanto, un solo LTc efector puede inducir la muerte de muchas células infectadas, conformando un mecanismo muy eficaz de eliminación.